

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE ^N 292

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

JEAN NOGUÈS

DE LA FACULTÉ DE PARIS

Né à Sorède (Pyrénées-Orientales), le 7 août 1906.

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

DES

EAUX DU BOULOU

Président : M. Maurice VILLARET, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1933

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
DES
EAUX DU BOULOU



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

JEAN NOGUÈS

DE LA FACULTÉ DE PARIS

Né à Sorède (Pyrénées-Orientales), le 7 août 1906.

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

DES

EAUX DU BOULOU

Président : M. Maurice VILLARET, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1933

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET
Clinique médicale.	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ LENORMANT.
	{ CUNÉO.
	{ GRÉGOIRE.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	P. DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	L. BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	{ HOVELACQUE
	{ MAUCLAIRE.
	{ MULON.
	{ VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE. . .	Neurologie et psychiatrie.	LABBÉ (Henri) . .	Chimie biologique.
AUBERTIN. . . .	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri. .	Pathologie médicale.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI . .	Neuro-psychiatrie.
BRULÉ	Pathologie médicale.	LIAN.	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	MOREAU.	Pathologie médicale.
CATHALA. . . .	Pathologie médicale.	MOULONGUET. . .	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Pathologie médicale.	MOURE	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	OBERLING.	Anatomie pathologique.
CHEVALLIER . . .	Pathologie médicale.	OLIVIER.	Anatomie.
DOGNON	Physique.	PIEDELIEVRE . . .	Médecine légale.
DONZELOT. . . .	Pathologie médicale.	PORTES	Obstétrique.
ECALLE	Obstétrique.	QUENU.	Pathologie chirurgicale.
FEY	Urologie.	RICHET Fils . . .	Physiologie.
GASTINEL	Bactériologie.	SANNIÉ	Chimie biologique.
GATELLIER . . .	Pathologie chirurgicale.	SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	VALLERY-RADOT (Pasteur).	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.	VAUDESCAL. . . .	Obstétrique.
HARVIER	Pathologie médicale.	VELTER	Ophthalmologie.
HAZARD	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN. . . .	Anatomie pathologique.		
HUTINEL.	Pathologie médicale.		
JOANNON	Hygiène.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

Pour le service des examens.

MM.		MM.	
LEQUEUX	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
LEROUX.	Anatomie pathologique.	RETTERER	Histologie.
		ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
N.	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	GUENIOT	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mu- tilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE
LE DOCTEUR ANDRÉ NOGUÈS

*Enlevé à notre affection au seuil de
sa carrière.*

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MA TANTE

A MES BEAUX-PARENTS

Meis et amicis

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

Professeur d'hydrologie et climatologie thérapeutiques.

Médecin de l'hôpital Necker.

Officier de la Légion d'honneur.

*Qui nous a inspiré ce travail élaboré
dans son laboratoire.*

*Hommage de profond respect et de
vive reconnaissance pour les précieux
enseignements qu'ils nous a donnés.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. JUSTIN-BESANÇON

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

Docteur ès sciences.

*Qui nous a guidé avec bienveillance
de ses précieux conseils.*

*En témoignage de notre vive grati-
tude.*

A MES MAITRES DES FACULTÉS
DE MONTPELLIER ET DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIMBAUD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RICHE.

MONSIEUR LE DOCTEUR BARBONNEIX.

MONSIEUR LE DOCTEUR DESCONS (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN,

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAVAUT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TESSIER (*in memoriam*).

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN.

AU DOCTEUR ALBERT MARCOTTE

AU DOCTEUR JEAN CAMUS

A MES AMIS ET CAMARADES DES FACULTÉS
DE MONTPELLIER ET DE PARIS

AVANT-PROPOS

« On trouverait souvent chez soi les avantages que l'on va chercher au loin si on se donnait la peine et les soins nécessaires de se les procurer ». C'est par cette phrase, pleine de sagesse que M. Carrera, professeur de médecine à la Faculté de Perpignan, commençait la première étude qui parut sur les eaux du Boulou, en 1756. Il voulut démontrer « aux habitants de la Province du Roussillon » qu'ils possédaient dans leur petit pays une source importante d'efficacité certaine. Un dessein analogue me poussa à écrire ce petit travail sur les eaux du Boulou. Je voudrais les faire mieux connaître et essayer de démontrer qu'elles ont, au point de vue pharmacodynamique et clinique, une importance égale à des sources dont la renommée est universelle.

HISTORIQUE ET RAPIDE RAPPEL CRÉNOLOGIQUE

L'origine des eaux du Boulou est fort ancienne. Dès le ix^e siècle, nous avons une preuve écrite de leur existence et de la valeur qu'on leur attribuait. C'est une charte de Charles le Chauve concédant aux moines de l'abbaye d'Arles-sur-Tech, de vastes domaines et en particulier le sanctuaire de Saint-Martin-du-Fenouillar « avec sa petite fontaine ». Une cellule monacale et une chapelle étaient déjà élevées auprès de la source. C'était le refuge des religieux dont l'état de santé nécessitait du repos et des soins. La mention particulière faite dans la charte « à la petite fontaine coulant auprès de la chapelle de Saint-Martin » prouve l'importance que l'on attribuait à sa possession ; c'est auprès de la chapelle que M. Canera fit ses premières recherches sur l'eau. Captée plus tard, la source conserva son nom primitif de Saint-Martin-du-Fenouillar.

La chapelle existe encore de nos jours et possède les plus anciennes peintures murales du Roussillon. Elles datent du xii^e siècle.

La première étude sur les eaux du Boulou est celle

de M. Carrera en 1756. Il est certain qu'avant lui la nature de ces eaux avait déjà été discutée; jusque dans son livre, il réfute certaines interprétations antérieures. Il les classe dans la catégorie des « eaux natreuses » et, malgré des moyens d'investigation assez rudimentaires, il découvrit leur parenté avec les eaux de « Vichi ». Il fut frappé en particulier par l'abondance des gaz qui se dégageaient de l'eau. Il arrive souvent dit-il que les bouteilles se cassent après leur remplissage. Il recommande ces eaux « aux estomacs lents et paresseux, les trouve excellentes pour chasser « les matières graveleuses et sablonneuses des reins », « pour dissiper la jaunisse ».

Les dernières phrases de son article prouvent que de nombreux malades de la région se rendaient déjà au Boulou. Anglada en 1833, fit une étude approfondie de ces eaux, en donna la composition et les compara à celles de Spa. Certain de leur valeur thérapeutique, il demandait que « les buveurs puissent trouver auprès de la source un pavillon et un abri tutélaire ». A cette époque, la source n'était pas encore captée et coulait dans la rivière.

Une nouvelle analyse fut faite en 1840, par le professeur Bérard, dont les conclusions sont sensiblement identiques. Enfin, en 1866, le professeur Béchamp de la Faculté de Montpellier donnait les résultats d'une analyse très consciencieuse faite sur place. En 1883, Wilm, l'éminent chimiste de la Faculté des Sciences de Lille confirma ces résultats.

ANALYSE DES EAUX DU BOULOU

	SOURCE DU BOULOU		SOURCE CLÉMENTINE		SOURCE SAINT-MARTIN	
	Température 17°5		0 47°		0 49°	
	Béchamp.	Wilm.	Béchamp.	Wilm.	Béchamp.	
Acide carbonique libre	2,34100	—	4,7748	—	—	—
Bicarbonate de soude	3,32100	2,53240	5,7809	2,2347	4,595	—
— de potasse	0,08102	3,08600	0,4803	5,0250	5,338	—
— de lithine	Traces.	0,44700	Traces.	0,3256	0,490	—
— de baryte	0,00228	0,04595	—	0,0233	Traces.	—
— de chaux	1,34140	—	—	—	—	—
— de magnésie	0,52544	1,42100	0,9077	0,8688	0,837	—
— de manganèse	0,00180	0,76510	0,6840	0,6787	0,267	—
— de protoxyde de fer	0,04360	0,00320	Traces.	Traces.	Traces.	—
Sulfate de soude	0,00923	0,02360	0,0224	0,378	0,421	—
Phosphate de soude	0,00114	0,00430	0,0069	0,0061	0,006	—
Chlorure de sodium	0,88063	Traces.	Traces.	Traces.	Traces.	—
Albumine et glucine	0,00130	0,88570	1,4407	1,4536	1,071	—
Acide nitrique	Traces.	0,00064	—	—	0,04	—
— borique	—	Traces.	Traces.	Traces.	Traces.	—
— silicique	0,07850	—	—	—	—	—
Oxyde de cuivre	0,00045	0,07920	0,0680	0,0681	0,052	—
Sels et acides organiques volatils	Traces.	0,00026	Traces.	Traces.	Traces.	—
Matières organiques fixes	Traces.	Traces.	Traces.	Traces.	Traces.	—
Arséniate de soude	Traces.	Traces.	Traces.	Traces.	Traces.	—

L'établissement du Boulou fut construit en 1859.

Une troisième source fut découverte : la source Clémentine qui est la plus abondante, elle débite environ 4.000 litres par jour. La plus ancienne conserva son nom de Saint-Martin, du nom de la chapelle auprès de laquelle elle coulait. Ces eaux peuvent être employées en bains ou en douches, mais on les donne surtout en boissons.

A la fin du siècle dernier, il fut publié de nombreuses observations sur des malades traités par les eaux. Toutes s'accordent à attribuer aux eaux du Boulou une grande valeur thérapeutique dans diverses maladies d'estomac, du foie, de l'intestin et des reins, et certaines démontrent l'efficacité des eaux du Boulou dans des cas où les cures de Vichy avaient échoué.

Il y a quelques mois, fut découverte une nouvelle source dont l'intérêt est considérable. Sa composition est assez différente de celle des trois autres sources et se caractérise essentiellement par une grande richesse en lithine.

COMPOSITION DE LA NOUVELLE SOURCE

ANALYSE FAITE PAR LE PROFESSEUR GUSTOL
DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

Acide carbonique total	4,1800
— et bicarbonates	2,4739
— libre en grammes	1,7061
— en litres de CO ²	0,8685
Bicarbonate de sodium	1,7183
— potassium	0,0869
— lithium	0,8160
— calcium	1,4475
— magnésium	0,3650
— ferreux	0,0343
— manganoux	0,0016

Sulfate de sodium	0,0084
Nacl	0,3400
Bromure de sodium	0,0017
Alumine.	0,0010
Silice	0,0780
Matière organique	0,0002
Azote amoniacal	0,00003
— organique	0,0010
Minéralisation totale moins l'acide carbonique litre.	4.87693

Nous connaissons suffisamment l'action de la lithine dans la goutte, l'arthritisme, l'artério-sclérose pour penser que cette nouvelle source doit encore accroître l'intérêt déjà considérable des sources du Boulou.

L'établissement du Boulou récemment modernisé est placé sur la route d'Espagne, à 8 kilomètres du Perthus, village frontière de la Catalogne espagnole, à 20 kilomètres de Perpignan et à une distance identique de la côte Vermeille avec Collioure, Banyuls et Port-Vendres. Le site est agréable, entouré de vallonnements propices à des promenades peu fatigantes. Les Alberes, contre-fort des Pyrénées, montagnes couvertes de forêts, offrent aux personnes aimant la marche des buts d'excursions très pittoresques.

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

Les expériences sur les organes isolés datent déjà d'une trentaine d'année. Hedon et Flecq en 1903, Magnus en 1904, se sont servis de cette méthode pour des études physiologiques et pharmacodynamiques. M. Maurice Villaret et Justin Besançon ont introduit en crénologie cette méthode expérimentale.

Leurs recherches personnelles poursuivies à la faveur de techniques délicates qu'ils ont spécialement inaugurées ou adaptées à leurs expériences démontrent en se limitant strictement aux tracés obtenus :

1° Que les eaux minérales sont susceptibles d'agir directement sur le muscle lisse et leur appareil nerveux autonome.

2° Qu'elles peuvent modifier le système nerveux végétatif général.

Avec leur technique d'étude, bien mise en valeur dans le Congrès de Lisbonne de 1930, l'Hydrologie entre dans le domaine des sciences exactes, les recherches étant sous le contrôle de l'enregistrement graphique.

Étude pharmacodynamique ne veut pas dire thérapeutique, c'est une recherche de Test de même ordre que

ceux qu'on préconise pour l'étude de la digitale par exemple.

Les expériences démontrant l'action pharmacodynamique des eaux du Boulou sur la musculature intestinales ont été effectuées en nous basant sur un principe général d'études pharmacodynamiques énoncé à propos de l'hydrologie expérimentale de l'intestin isolé du lapin par MM. Maurice Villaret, Justin Besançon, Albert Marcotte, M^{lle} Bernheim.

Le principe est le suivant : on fait agir une eau minérale sur un muscle lisse isolé dont le système sympathique ou parasympathique est inhibé par une substance pharmacodynamique et on cherche à déterminer qu'elle est la drogue antagoniste de l'eau étudiée.

Nous avons successivement employé :

Excitants du Sympathique :	Adrénaline	Ephédrine.
— Para — :	Pilocarpine	acétyl choline.
Paralysant du Para — :	Atropine.	

En plus de ces substances agissant par l'intermédiaire du système nerveux, nous avons employé encore :

Excitant musculaire.	Le chlorure de Baryum.
Dépresseur —	La quinidine.

La méthode que nous avons suivie consiste donc à faire agir successivement chacune de ces drogues sur l'intestin du lapin et à rechercher ensuite les variations possibles du tonus, du rythme et de l'amplitude des contractions par additions de doses successives d'eau de Boulou.

Puis, expérience inverse, sur un fragment d'intestin

préalablement protégé par l'eau du Boulou, nous avons recherché les réactions des mêmes drogues aux mêmes doses. Ces directions générales étant exposées, quelques faits sont à préciser au point de vue purement technique.

Les fibres musculaires lisses sont extrêmement sensibles aux variations de la température du milieu où sont immergés les organes isolés. Par conséquent, il est absolument nécessaire de poursuivre toutes les recherches dans un thermostat d'assez grandes dimensions, maintenant rigoureusement constante la température de ce milieu physiologique et d'une certaine quantité de l'eau minérale à étudier. Il est indispensable en effet de n'opérer qu'avec des eaux minérales d'un degré thermique égal à celui de ce milieu physiologique.

Le liquide physiologique constamment employé pour toutes les expériences que nous allons rapporter est le liquide de Ringer Locke dont voici la composition :

Chlorure de sodium	92 gr.
— potassium	4 ^{gr} ,20
— calcium	4,80
Bicarbonale de soude	1,50
Eau distillée QS pour	1.000 cm ³
Glucose pur	1.092

Cette formule donne la solution mère, conservée à la glacière et dont on dilue 100 centimètres cubes de 900 centimètres cubes d'eau distillée au moment de l'emploi. Il est préférable de n'ajouter le glucose qu'à ce moment-là pour éviter la formation de champignons qui peut se produire quand on ajoute directement le glucose à la solution-mère.

Ce liquide de Ringer-Locke ainsi obtenu a, en général, un pH voisin de 7-2 que l'on ramène au pH de 7,7 par addition progressive d'une solution diluée de bicarbonate de soude. Cette détermination exacte du pH est un temps très important de l'expérience, car d'après Waucannon « L'activité contractile des anses intestinales est avant tout fonction de l'alcalinité du liquide qui les baigne », et ses expériences lui ont démontré qu'avec un pH de 6,5 l'arrêt des contractions intestinales est complet.

Pour l'étude de l'action de l'eau du Boulou sur l'anse intestinale isolée nous avons suivi la méthode classique d'enregistrement des mouvements pendulaires.

Ces mouvements présentent en effet un intérêt considérable. Du point de vue neuro-végétatif et musculaire ce sont là les mouvements essentiels. « La fonction noble de l'intestin, c'est-à-dire la résorption des produits de la digestion et leur passage dans l'économie est réalisé grâce aux mouvements pendulaires qui règlent le passage du sang dans les veines valvulées de l'intestin et jouent véritablement le rôle de contractions cardiaques intestinales » (Policard). D'après cet auteur, ni le plexus d'Auerbach, ni celui de Meissner, ni les filets extrinsèques ne sont responsables des mouvements propres de l'intestin, et il arrive à la conclusion que ces mouvements dépendent du fonctionnement du réseau nerveux interstitiel comprenant les fibrilles nerveuses et les cellules interstitielles de Cajal.

En résumé, cette méthode, comme l'a bien démontré Alvarez, permet d'apprécier :

1° Le rythme des contractions intestinales ;

2° Leur amplitude ;

3° Le tonus du segment intestinal étudié.

Voici la méthode telle que nous l'avons suivie et telle que l'ont exposé, dans les *Annales de la Société d'hydrologie*, MM. le professeur Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et Albert Marcotte.

L'animal d'étude est le lapin : Les mouvements pendulaires de son intestin grêle présentent en effet une régularité tout à fait remarquable.

On prélève un fragment en une partie autant que possible, toujours la même de l'intestin grêle. Après avoir lavé ce fragment dans une solution Ringer Locke à 38°, on le suspend dans un myographe de Gautrelet, puis on l'immerge dans 250 centimètres cubes de liquide de Ringer, maintenu dans un grand thermostat à la température de 38°. Il est indispensable que le thermostat ait de vastes dimensions d'une part pour éviter des variations de température, d'autre part pour qu'on puisse y maintenir l'eau minérale qu'on se propose d'étudier pour qu'au moment de l'emploi elle ait une température identique à celle du Ringer.

Dans le bocal où baigne l'intestin, on fait arriver constamment un courant d'oxygène, 1 bulbe par seconde. On enregistre les mouvements transmis par le style du myographe de Gautrelet sur le cylindre électrique de Boulitte animé d'un mouvement très lent.

Lorsqu'on veut étudier l'action d'une eau minérale, il suffit d'enlever 20 à 100 centimètres cubes de la solution R. L. et de la remplacer par une quantité équiva-

lente de l'eau envisagée ; chaque nouvelle expérience devra être poursuivie avec un segment frais d'intestin.

Waucomont pour ses expériences sur le lapin suit une méthode assez différente. Après avoir sacrifié l'animal, il enlève la masse intestinale en bloc et la plonge dans un récipient contenant du Ringer à 6°. Cinq ou six heures après, il étudie le fragment intestinal plongé dans du Ringer à 39°.

Il m'a paru intéressant parmi les expériences qui suivent de montrer, dans certains cas, l'action dissemblable dans des conditions identiques d'eaux minérales biologiquement très voisines de l'eau du Boulou et ceux contenant parfois une similitude d'action que la composition chimique des eaux ne pouvait faire prévoir.

En effet, comme l'ont écrit MM. Maurice Villaret et Justin Besançon, « Il serait simpliste d'attribuer l'action pharmacodynamique à l'élément chimique le plus abondant dans l'eau étudiée. Il s'agit de solutions complexes qui peuvent déterminer des actions physiologiques semblables par des mécanismes très différents ».

Certains des tracés qui suivent démontrent toute la justesse de cette observation :

TRACÉ 1

PRÉPARATION D'INTESTIN ISOLÉ DE LAPIN SUIVANT LA TECHNIQUE DÉCRITE
ET IMMERGÉ DANS 250 CENTIMÈTRES CUBES DE RINGER-LOCKE

L'adjonction aux 250 centimètres cubes de Ringer-Locke de 40 centimètres cubes d'eau du Boulou, source le Boulou, provoque une légère augmentation du tonus, une très nette augmentation de l'amplitude des contractions. L'addition de quantité plus considérable d'eau du Boulou ne fait qu'accentuer ce mouvement.

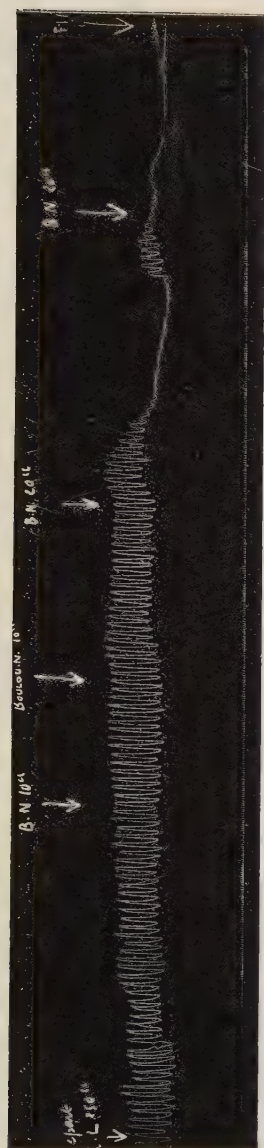


TRACÉ 1

TRACÉ 2

INFLUENCE DE LA NOUVELLE EAU DU BOULOU SUR UN FRAGMENT DE MUSCLE INTESTINAL

Après une augmentation des amplitudes, on arrive à immobiliser l'intestin en ajoutant de nouvelles quantités d'eau du Boulou (nouvelle).

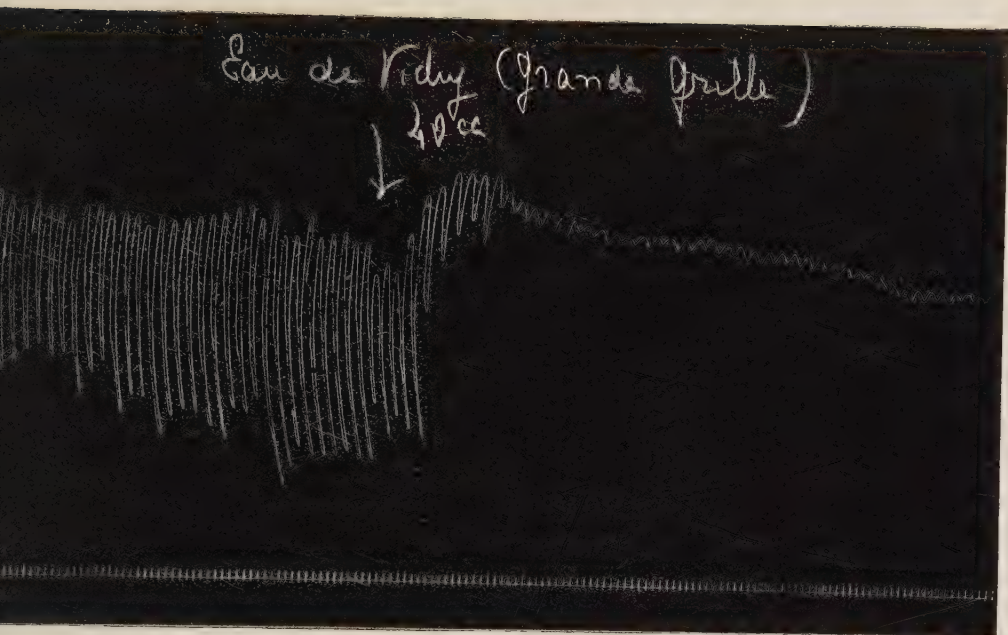


TRACÉ 2

TRACÉ 3

ACTION DISSEMBLABLE DE L'EAU DE VICHY-HÔPITAL
ET DE L'EAU DU BOULOU SUR LE MÊME FRAGMENT INTESTINAL

20 centimètres cubes d'eau du Boulou augmentent l'amplitude des contractions après contracture passagère obtenue par 20 centimètres cubes d'eau de Vichy en présence d'eau du Boulou.



TRACÉ 3

TRACÉ 4

INFLUENCE DE L'EAU DU BOULOU ET DE L'ADRÉNALINE
SUR LES MOUVEMENTS PENDULAIRES DE L'INTESTIN ISOLÉ

L'administration de un demi-milligramme d'adrénaline provoque une chute profonde du tonus et un arrêt des mouvements pendulaires. L'addition de 20 centimètres cubes d'eau du Boulou fait reprendre les contractions et relève légèrement le tonus.



TRACÉ 4

TRACE 5

MÊME EXPÉRIENCE QUE LA PRÉCÉDENTE.
MAIS AVEC LA NOUVELLE EAU DU BOULOU

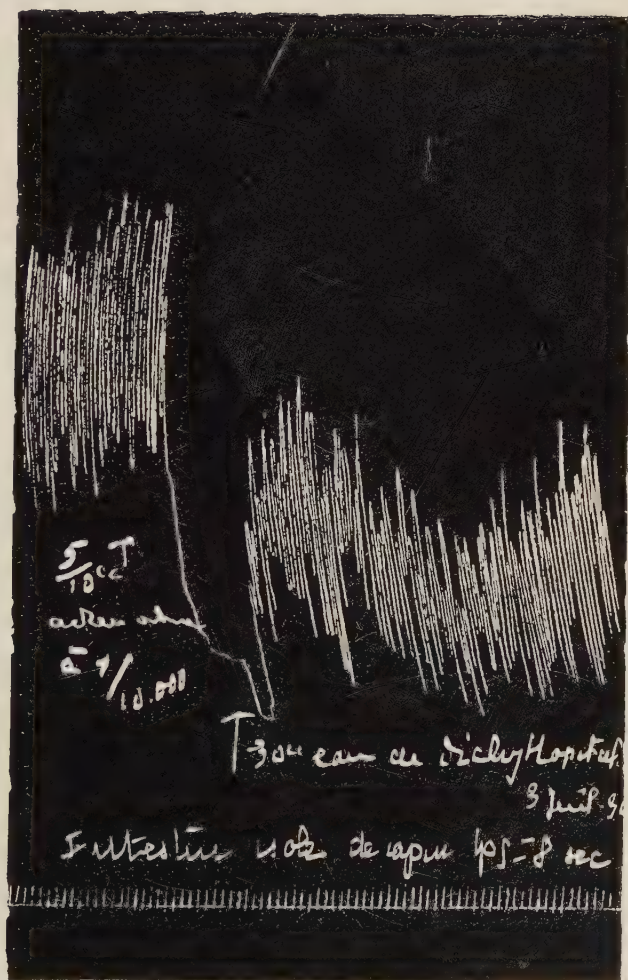
Reprise moins nette des contractions, puis arrêt par addition d'une plus grande quantité d'eau.



TRACÉ 5

TRACÉ 6

IDENTITÉ D'ACTION DE L'EAU DU BOULOU (SOURCE CLÉMENTINE) ET DE
VICHY-HÔPITAL SUR UN FRAGMENT INTESTINAL EN PRÉSENCE D'ADRÉNA-
LINE



TRACÉ 6

TRACÉ 7

INFLUENCE DE L'ÉPHÉDRINE ET DE L'EAU DU BOULOU
SUR LES MOUVEMENTS PENDULAIRES DE L'INTESTIN ISOLÉ

L'addition de 6 centigrammes d'éphédrine provoque une diminution très nette de l'amplitude des contractions que l'eau du Boulou fait reprendre énergiquement.



TRACE 7

TRACÉ 8

ACTION SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE LA PILOCARPINE ET DE L'EAU DU BOULOU

L'addition de 1 milligramme de pilocarpine provoque une très nette augmentation du tonus avec arrêt complet des contractions. Des doses successives d'eau du Boulou provoquent encore une légère augmentation du tonus et une reprise des contractions dont l'amplitude augmente en raison des quantités d'eau ajoutées.

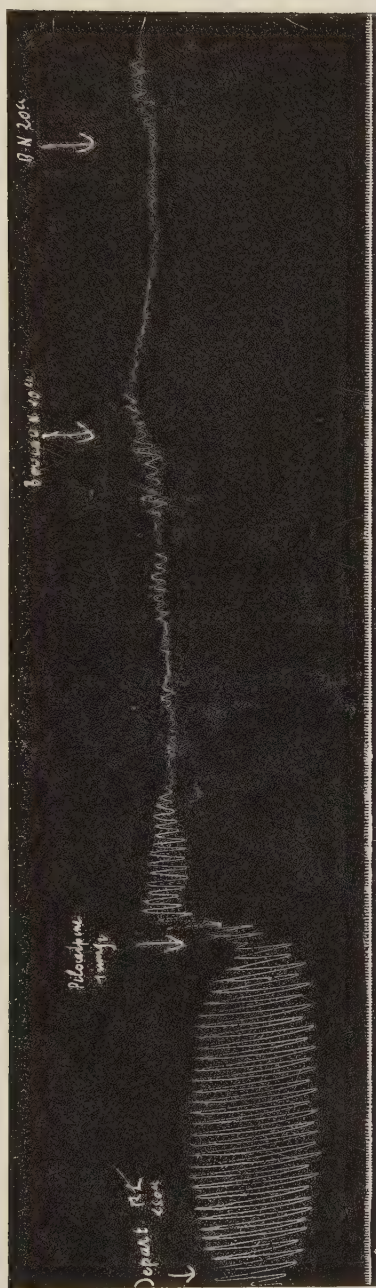


TRACE 8

TRACÉ 9

ACTION MOINS NETTE DE LA NOUVELLE EAU DE BOULOU
SUR UN FRAGMENT D'INTESTIN EN PRÉSENCE DE PILOCARPINE

La reprise des contractions n'est que passagère et leur amplitude n'est que légèrement augmentée. Des doses plus fortes d'eau aboutissent à l'arrêt.

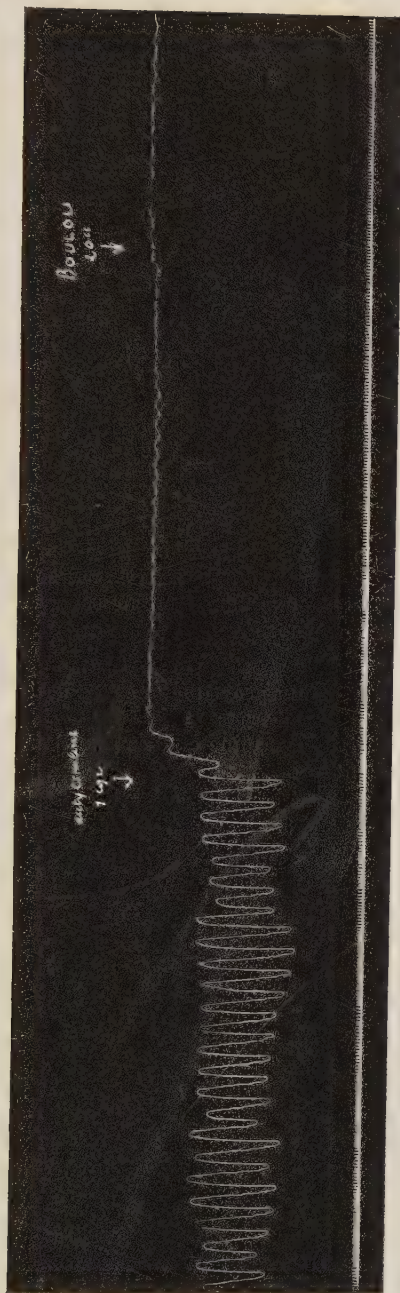


TRACÉ 9

TRACÉ 10

INFLUENCE DE L'EAU DU BOULOU SUR L'INTESTIN ISOLÉ
EN PRÉSENCE D'ACÉTYL-CHOLINE

L'eau du Boulou ne modifie pas la contracture causée par 1 centigramme d'acétyl-choline.



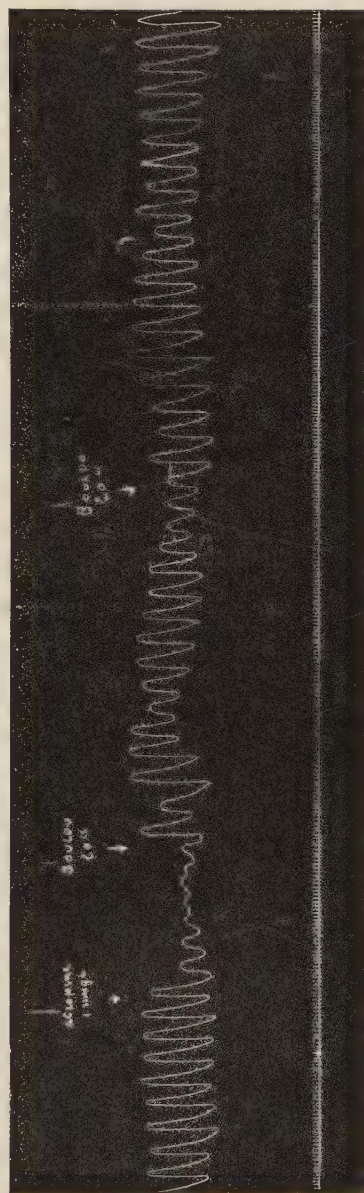
TRACÉ 10

TRACÉ 11

ACTIONS SUCCESSIVES DE L'ATROPINE ET DE L'EAU DU BOULOU SUR UN
FRAGMENT D'INTESTIN ISOLÉ, 2 MILLIGRAMMES D'ATROPINE PROVOQUENT
DANS CE CAS PARTICULIER UNE CHUTE DU TONUS AVEC DIMINUTION DE
L'AMPLITUDE DES CONTRACTIONS

L'addition d'eau du Boulou provoque une très nette augmentation
des amplitudes.

Une deuxième addition d'atropine et d'eau du Boulou donne d'ail-
leurs des résultats identiques.

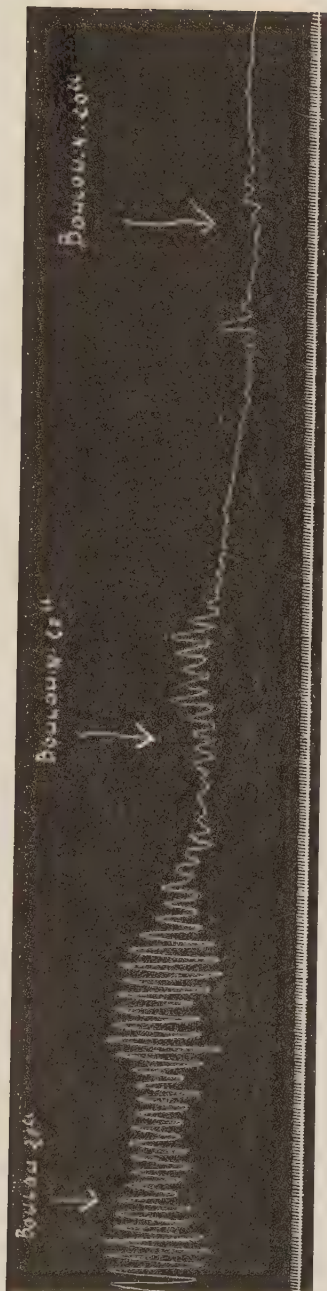


TRACÉ 41

TRACÉ 12

ACTION SENSIBLEMENT IDENTIQUE AU DÉBUT DE LA NOUVELLE EAU
DU BOULOU SUR UN FRAGMENT D'INTESTIN EN PRÉSENCE D'ATROPINE

L'addition de 20 centimètres cubes de la nouvelle eau provoque comme dans l'expérience précédente une augmentation de l'amplitude des contractions. Mais des doses plus fortes arrêtent les contractions intestinales.



TRACÉ 42

TRACÉ 13

ACTION SUR L'INTESTIN ISOLÉ DU CHLORURE DE BARYUM
ET DE L'EAU DU BOULOU

4 centigrammes de baryum provoquent un spasme de l'intestin isolé. L'adjonction de doses successives d'eau du Boulou fait réapparaître de puissantes et rares contractions qui correspondent probablement aux mouvements péristaltiques.

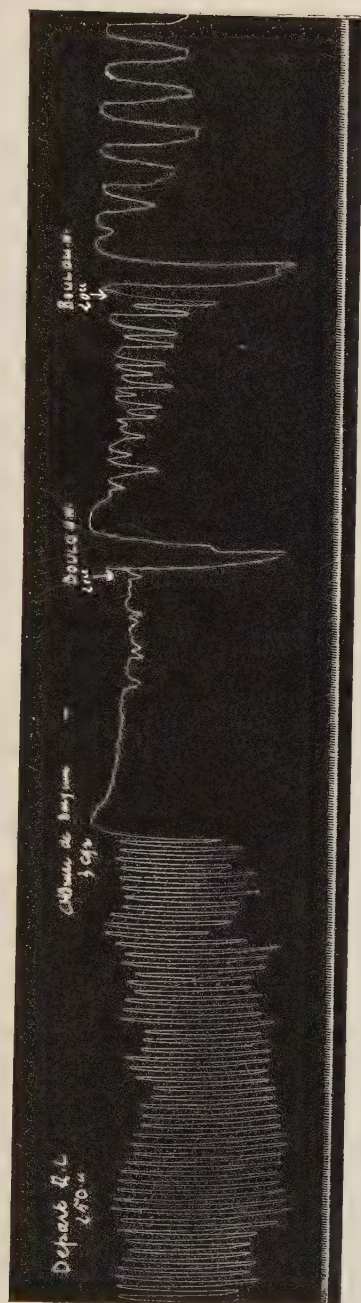


TRACÉ 13

TRACÉ 14

EXPÉRIENCE IDENTIQUE A LA PRÉCÉDENTE, MAIS FAITE
AVEC LA NOUVELLE EAU DU BOULOU

Réapparition aussi de quelques contractions intestinales qui s'arrêtent par adjonction de doses plus fortes.



TRACÉ 14

TRACÉ 15

ACTION DE LA QUINIDINE ET DE L'EAU DU BOULOU
SUR L'ANSE INTESTINALE ISOLÉE

L'adjonction de quinidine provoque une chute profonde du tonus non modifié par l'addition d'eau du Boulou.



TRACÉ 13

Nous allons essayer de synthétiser les résultats que nous venons de voir.

L'eau du Boulou, source du Boulou, Saint-Martin, Clémentine, a une action pharmacodynamique des plus nettes :

1° Exagération de l'amplitude des contractions intestinales;

2° Régularisation de ses contractions;

3° Augmentation légère du tonus dans certains cas.

L'addition de doses plus fortes ne fait qu'accentuer ces phénomènes. Si les contractions de l'intestin employé sont normalement faibles, l'eau du Boulou a une action encore plus nette. Il est curieux que MM. Maurice Villaret, Justin Besançon et A. Marcotte aient tiré des conclusions identiques sur l'eau de Châtel-Guyon, qui, il est vrai, provoque une chute notable du tonus. « Tout se passe dans ce cas comme si l'eau de Châtel avait une action régulatrice sur le tonus de l'intestin ». Cette phrase pourrait, me semble-t-il s'appliquer parfaitement aux eaux du Boulou. Pour Waucomont, « l'activité contractile des anses intestinales est avant tout fonction de l'alcalinité du liquide qui les baigne »¹. Nous avons commencé nos expériences avec un *pH* de 7-7, l'addition d'eau du Boulou augmentait les amplitudes et pourtant le *pH* baissait sensiblement jusqu'à la fin de certaines expériences, et, au moment où l'amplitude des contractions étaient au maximum, le *pH* était à 6-8.

La nouvelle eau a une action différente. Au début,

1. Pour cet auteur le *pH* optimum est de 9,1 au-dessus; il y a arrêt en contracture. De même si le *pH* baisse à 6,5.

même exagération des amplitudes, même régularisation du rythme, mais l'addition de nouvelles doses amène assez rapidement la contracture du muscle intestinal.

EXCITANTS DU SYMPATHIQUE.

Adrénaline : On a pu constater son antagonisme avec l'eau du Boulou.

L'adjonction de 1 milligramme d'adrénaline provoque une chute profonde du tonus avec arrêt des contractions. Celles-ci réapparaissent par l'addition de 20 à 60 centimètres cubes d'eau du Boulou. Un résultat absolument similaire a été obtenu par le docteur Jean Camus avec de l'eau de Vichy-Hôpital ainsi qu'on peut s'en rendre compte par la lecture de son tracé. Waucumont, faisant agir l'adrénaline sur un intestin préalablement atropiné, a constaté une chute du tonus beaucoup moins brutale, sans arrêt complet des contractions. L'addition de nouvelles doses d'atropine provoque une reprise des contractions et relève le tonus.

Si l'on protège l'intestin par de l'eau du Boulou, la chute du tonus est un peu moins brutale, mais l'arrêt des contractions est complet et celles-ci reprennent par addition d'une faible dose d'eau du Boulou.

La nouvelle eau donne une courbe sensiblement identique, mais l'addition de nouvelles doses détermine assez rapidement la contracture comme nous l'avions vu précédemment en étudiant l'eau seule.

L'éphédrine donne des résultats très voisins : arrêt des contractions et reprise des plus nettes par addition d'eau.

EXCITANTS DU PARASYMPATHIQUE

Pilocarpine alcaloïde à azote pentavalent (Waucomont) est, d'après cet auteur, un excitant de l'intestin.

Elle détermine une augmentation du tonus avec contracture. A chaque nouvelle addition d'eau du Boulou, on peut constater une augmentation légère du tonus et en même temps réapparition des mouvements pendulaires avec amplitude croissante à mesure que de nouvelles doses d'eau sont ajoutées.

La nouvelle eau détermine assez rapidement une contracture irrémédiable. Si l'eau du Boulou est ajoutée avant la *Pilocarpine*, on peut constater une action moins nette de cet alcaloïde. L'augmentation du tonus est moins considérable, les contractions ne sont pas totalement abolies et reprennent rapidement si l'on ajoute quelques centimètres cubes d'eau.

Acétyl choline : provoque même à faibles doses une augmentation du tonus avec contracture que l'addition d'eau du Boulou n'arrive pas à vaincre.

Dans le cas où elle a été ajoutée au préalable, l'action demeure inchangée.

PARALYSANT DU PARASYMPATHIQUE.

Atropine. Alcaloïde à azote trivalent agissant surtout comme paralysant de l'intestin (Waucomont).

Son action est très discutée. Neukirch et Trœudelenburg arrivent à des résultats contradictoires, et Schübel essaye de les expliquer par la teneur variable.

de l'intestin en choline qui est antagoniste de l'atropine.

Dans nos expériences, nous avons pu constater qu'elle provoquait une chute passagère du tonus avec diminution de l'amplitude des contractions intestinales, l'addition d'eau du Boulou redonne à l'intestin son rythme normal. Une nouvelle addition d'atropine et d'eau du Boulou confirment ce phénomène :

EXCITANT MUSCULAIRE

Le chlorure de Baryum. — Pour Waucomont d'ailleurs l'action du $BaCl^2$ n'est pas exclusivement musculaire. Son action sur la fibre lisse est nulle quand les filets nerveux sont intoxiqués par le bleu de méthylène. Il agit « sur le complexe neuro-musculaire intestinal ».

Il détermine une contracture marquée de l'ause isolée, l'adjonction d'eau du Boulou fait réapparaître les contractions, mais sur un rythme couplé très lent, qui tend à devenir normal par addition répétée de la même eau.

Le docteur Camus a obtenu une action beaucoup plus nette, mais identique dans son sens avec l'eau de Châtel-Guyon. La nouvelle source du Boulou donne des résultats analogues accentuant encore l'ampleur des rares contractions qui se produisent à chaque nouvelle addition d'eau.

DÉPRESSEUR MUSCULAIRE

Quinidine : Elle provoque une chute du tonus irrémédiable avec arrêt des contractions, et l'eau du Boulou ne détermine aucun nouveau phénomène.

Toutes ces expériences, nous prouvent que l'eau du Boulou à une très grande action pharmacodynamique dont la puissance apparaît bien lorsqu'on la compare à celle de l'adrénaline, de l'atropine, et de la pilocarpine. Il semble qu'elle aurait une action plus nerveuse que musculaire, puisqu'elle est sans effets sur la contracture du BaCl^2 ou la chute du tonus de la quinidine.

CONCLUSION

De toutes ces expériences, il serait prématuré d'en tirer des conclusions ; elles nous révèlent essentiellement la complexité des eaux minérales. Bien des pharmacologues affirment avec Torad Sollman que les eaux minérales sont simplement des ingrédients du sol et possèdent seulement l'action de ces ingrédients qui y sont présents en quantité notables. C'est nier le rôle colloïdal, l'influence de la radio-activité bien mise en relief par les travaux de Mouren, de Lepape, de Milhaud, l'importance de l'état d'ionisation des sels métalliques dans les eaux minérales.

Nous avons vu combien il est difficile d'interpréter l'action d'une eau minérale d'après les données chimiques élémentaires. L'eau du Boulou et de Vichy, si voisines au point de vue chimique, agissent souvent d'une façon différente sur le muscle lisse.

Certains ont voulu donner aux facteurs physiques, un rôle primordial. Pour Waucomont, « l'activité contractile des anses intestinales est avant tout fonction de l'alcalinité du milieu ». Or, nous avons constaté qu'une diminution du pH 7-7 à 6-8 coïncidait en présence d'eau du Boulou à une augmentation de l'amplitude des contractions.

D'autre part, le rôle relâchant sur le muscle lisse de l'acidité n'est pas toujours vérifié, c'est ainsi que, comme

l'ont démontré MM. Maurice Villaret, Justin Besançon et Venexat, l'abaissement à pH 6-1 du milieu où se trouve placée une branche isolée ne produit aucun relâchement de ce muscle lisse.

Il faut donc reconnaître que qu'elle que soit l'importance biologique du pH , les variations de la concentration ionique ne peuvent suffire à expliquer toutes les propriétés biologiques des eaux minérales.

La radio-activité possède aussi, sans aucun doute, une influence considérable sur le fonctionnement du muscle lisse. MM. Maurice Villaret, L. Justin Besançon et G. Vexenat ont recherché l'action d'un corps radio-actif sur le muscle bronchique isolé : sur une bronche ayant subi l'action contracturante de l'arseniate de soude 2 microgrammes de mésothorium provoquent une décontraction légère.

Les méthodes expérimentales permettent de préciser nos connaissances biologiques de ces substances, elles nous ouvrent de nouveaux horizons, mais il serait prématuré de se livrer à des hypothèses ou à en tirer des déductions cliniques faciles, mais susceptibles d'être interprétées d'une façon tendancieuse.

VU :

Le Président de la Thèse,
VILLARET.

VU :

Le Doyen,
BALTHAZARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- M. CARRERA. — *Traité des eaux minérales du Roussillon*, réimpression par l' « Indépendant des Pyrénées-Orientales », 1898.
- M. BONAFOS. — *Mémoire sur les eaux de la province du Roussillon*, réimpression par l' « Indépendant des Pyrénées-Orientales », 1900.
- ANGLADA. — *Traité des eaux minérales et des établissements thermaux des Pyrénées-Orientales*, réimpression par l' « Indépendant des Pyrénées-Orientales », 1899.
- DURAND FARDEL. — *Dictionnaire général des eaux minérales*. J. Baillière, Paris.
- CONSTANTIN JAMES. — *Guide pratique aux eaux minérales*, Masson, Paris.
- A. BECHAMP. — *Analyse des eaux minérales du Boulou*. Imprimerie de l' « Indépendant », Perpignan.
- COMBESCURE. — *Eaux minérales du Boulou*. Imprimerie de l' « Indépendant ».
- RECUEIL DES TRAVAUX DU COMITÉ consultatif d'Hygiène publique de France publié par ordre de M. le ministre du Commerce. Paris, imprimerie nationale.
- DR J. MASSOT. — *Communication sur les eaux du Boulou faite au Congrès international d'Hydrologie*. Imprimerie de l' « Indépendant », Perpignan.
- ÉDOUARD FILHOL. — *Recherches sur les eaux minérales des Pyrénées*. Masson, Paris.
- JACQUOT ET WILLM. — *Les eaux minérales de France*. Librairie polytechnique, Baudry et C^{ie}, éditeurs.
- RECUEIL D'OBSERVATIONS SUR LES EAUX DU BOULOU. — Imprimerie de l' « Indépendant des Pyrénées-Orientales ».
- EDG ZUNG. — *Eléments de pharmacodynamie générale*, Masson, 1930.
- MAURICE VILLARET, C. JUSTIN BEZANÇON, ALBERT MARCOTTE ET M^{lle} BERHEIM. — L'intestin isolé du Lapin, son emploi en hydrologie expérimentale, *Annales de la société d'Hydrologie*, 1930.

MAURICE VILLARET, JUSTIN BEZANÇON ET G. VEXENAT. — Recherches d'Hydrologie expérimentale sur le muscle bronchique isolé. *Annales de la société d'Hydrologie et de climatologie médicale de Paris*, t. LXX, p. 327.

MAURICE VILLARET ET L. JUSTIN BEZANÇON. — Enregistrement simultanée des mouvements pendulaires et péristaltiques de l'intestin isolé. *Compte rendu de la société de Biologie*, 19 juillet 1930.

R. WAUCOMONT. — Recherches de pharmacodynamie générale de l'intestin. *Archives internationales de pharmacodynamie*, vol. XXXVI.

MAURICE VILLARET ET L. JUSTIN BEZANÇON. — Spasmes des muscles lisses et cränothérapie. *Congrès d'Hydrologie de Lisbonne*, 1930.

D^r JEAN CAMUS. — *Techniques d'Hydrologie expérimentale applicables à l'étude de l'action pharmacodynamique des eaux minérales sur les muscles lisses*. Amédée Legrand, éditeur.

ÉVREUX, IMPRIMERIE HÉRISSEY

IMPRIMERIE
M. HÉRISSEY
:: EVREUX ::